

替考拉宁与阿米卡星在烧伤患者痂下组织液中的药动学研究

王旭宇*(长治医学院附属和平医院药剂科,山西 长治 046000)

中图分类号 R978.1;R969.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)42-3980-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.16

摘要 目的:考察替考拉宁和阿米卡星在早期严重烧伤患者痂下组织液(STF)中的药动学参数。方法:选取20名严重烧伤的患者为研究对象,在烧伤后24 h接受500 mg替考拉宁(10例)或400 mg阿米卡星(10例)静脉滴注,在滴注结束后1、2、4、8、24、48、96、144、192、240 h时收集STF样品;另取健康志愿受试者12例收集血清作对照组。用TDx免疫分析仪测定样品中抗生素浓度,并计算替考拉宁和阿米卡星药动学参数。结果:STF及血清中替考拉宁和阿米卡星药-时曲线均符合两室模型。替考拉宁在STF中的药动学参数为: $t_{1/2\alpha}$ (3.74±2.64)h、 $t_{1/2\beta}$ (92.18±11.73)h、 V_c (25.64±5.68)L、AUC(1 279.42±256.12) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、CLs(0.404 8±0.078 8)L/h。阿米卡星在STF中的药动学参数为: $t_{1/2\alpha}$ (4.35±1.66)h、 $t_{1/2\beta}$ (80.04±9.52)h、 V_c (13.17±1.32)L、AUC(1 802.49±285.68) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、CLs(0.227 2±0.038 3)L/h。结论:单剂量静脉滴注结束后24 h替考拉宁和阿米卡星在STF的浓度仍高于常见致病菌的最低抑菌浓度。提示在烧伤早期使用强效抗生素可在STF中获得有效而持久的抗菌浓度,有利于在创面基底和创周形成有效的抗生素屏障,防止烧伤创面感染性细菌侵入。

关键词 烧伤;痂下组织液;替考拉宁;阿米卡星

Pharmacokinetic Study of Amikacin and Teicoplanin in Sub-eschar Tissue Fluid of Burn Patients

WANG Xu-yu(Dept. of Pharmacy, The Affiliated Heping Hospital of Changzhi Medical College, Shanxi Changzhi 046000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe pharmacokinetic parameters of teicoplanin and amikacin in sub-eschar tissue fluid (STF) of the early stage of severe burn patients. METHODS: 20 patients with severe burn as subjects received 500 mg teicoplanin (10 cases) or 400 mg amikacin (10 cases) intravenously in 24 hours after injury; STF was collected at 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192 and 240 h after infusion as well as serum from 12 healthy volunteers. Antibiotic concentrations in samples were determined by using TDx immunoassay analyzer, and the pharmacokinetics parameters of teicoplanin and amikacin were calculated. RESULTS: The drug concentration-time curve for amikacin and teicoplanin in STF and blood were conformed to two-compartment model. The pharmacokinetic parameters of teicoplanin in STF were as follows: $t_{1/2\alpha}$ (3.74±2.64)h, $t_{1/2\beta}$ (92.18±11.73)h, V_c (25.64±5.68)L, AUC(1 279.42±256.12) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, CLs(0.404 8±0.078 8)L/h. Those of amikacin in STF were: $t_{1/2\alpha}$ (4.35±1.66)h, $t_{1/2\beta}$ (80.04±9.52)h, V_c (13.17±1.32)L, AUC(1 802.49±285.68) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, CLs(0.227 2±0.038 3)L/h. CONCLUSIONS: The concentrations of vancomycin and amikacin in STF are still higher than MIC of common pathogen 24 h after single dose intravenous dripping. The early use of potent antibiotics in the burn patients can obtain effective and lasting inhibitory concentrations and contribute to the formation of effective antibiotic barrier at wound base and around wound, so as to prevent bacterial invasion.

KEYWORDS Burn; Sub-eschar tissue fluid; Teicoplanin; Amikacin

荧光检测法^[3]、高效液相色谱紫外检测法^[4-7]和液-质联用法^[8]。与紫外检测相比,荧光检测法的应用范围较窄,对干扰非常敏感;液质联用法则成本高。故本试验采用了RP-HPLC法,选择氟康唑为内标。因为氟康唑的吸收波长为256 nm,莫西沙星吸收波长为296 nm,所以采用了分段改变波长的方法进行检测,二者的分离度符合要求,切换波长不影响检测。与文献^[2-6]相比,本试验的流动相简单,不含磷酸缓冲盐,莫西沙星出峰时间短,具有一定的优越性。

本试验选用乙醚-二氯甲烷作萃取剂,不用调酸碱度。与文献^[4-5]中使用的样本量相比,本试验所用血浆量更少,从0.5、1 ml减少到0.2 ml。文献^[5]中,健康志愿者单剂量口服400 mg莫西沙星后,血浆峰值浓度为(3.06±0.42) $\mu\text{g}/\text{ml}$,本试验的定量下限为0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$,能满足峰值浓度的1/20的要求,可应用于其药动学和生物等效性研究。

参考文献

[1] 孟静娟.新抗生素莫西沙星国内外研究应用最新进展[J].微生物学杂志,2007,27(5):98.

- [2] 张亚坤,张志清,吴瑕,等.盐酸莫西沙星片 Beagle 犬体内药代动力学[J].国外医药抗生素分册,2012,33(2):87.
- [3] 张钰宣,张波,付强.高效液相色谱法测定人血清和脑脊液中莫西沙星浓度[J].中国药理学杂志,2011,46(22):1 746.
- [4] 张吟,陈一农,陈文发.固相萃取-高效液相色谱法测定人血清中莫西沙星浓度[J].中国医院药学杂志,2007,27(4):481.
- [5] 徐玉红,李玉珍,李东,等.盐酸莫西沙星片的人体药动学研究[J].中国药房,2010,21(10):898.
- [6] 黄琳,余勤,梁茂植,等.RP-HPLC-UV法测定人血浆及痰液中的莫西沙星浓度[J].中国新药杂志,2009,18(15):1 419.
- [7] Sevgi TU. High-performance liquid chromatography assay for moxifloxacin: pharmacokinetics in human plasma[J]. J Pharm Biomed Anal,2007,43(1):320.
- [8] 陈漪,施家威,金米聪.液相色谱-离子阱质谱法测定人血清中莫西沙星浓度[J].中国临床药理学杂志,2009,18(6):345.

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:0355-3021596

(收稿日期:2014-04-30 修回日期:2014-08-28)

严重烧伤患者存在体液免疫和细胞免疫缺陷,发生严重感染的风险较高。由于生理剧烈变化影响器官的功能和药物代谢,所以对这些患者进行合理的抗菌治疗是一项临床难题。现代药理学研究发现,在严重烧伤患者中,一些抗菌药物包括替考拉宁(Teicoplanin, TEC)和阿米卡星(Amikacin, AK),都表现出明显的药动学改变,包括在烧伤患者血清中药物半衰期降低而总清除率增加^[1]。与普通患者不同的是,痂下组织液(STF)是烧伤后产生的一种特殊产物,积液形成主要是皮肤的末梢血管扩张、烧伤组织血管渗透压增加、血管通透性增加的结果^[2]。积液中成分与血浆基本相似,包括所用的各类药物。TEC和AK都是我院烧伤病房经验性治疗和预防烧伤感染常用的两种抗生素。为了制订合理用药方案,提高烧伤患者感染治疗效果,本研究对以TEC和AK为代表的抗生素在严重烧伤患者的STF中的药动学特征进行评估,为严重烧伤早期如何选择最佳给药时机、合理有效地使用抗生素提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

TDx 台式免疫分析仪(美国 Abbott 公司);精确移液器(芬兰百得公司);TDx 替考拉宁和阿米卡星试剂盒均由美国 Abbott 公司生产,TEC 和 AK 校正曲线试剂盒、TEC 和 AK 的质控试剂盒均由美国 Abbott 生产。TEC 和 AK 的质量浓度范围为 0~100 μg/ml。

1.2 药品与试剂

盐酸替考拉宁(礼来日本株式会社提供,批号:6MZ13M,规格:500 mg/瓶);硫酸阿米卡星(金陵药业公司,批号:D60901,规格:200 mg/2 ml);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法

2.1 研究对象

研究对象为 2006 年 6 月—2013 年 6 月烧伤后 2~24 h 入住我院外科的成人患者。纳入标准为:年龄≥18 岁,烧伤面积超过 50% 总体表面积(TBSA),肌酐清除率(Clcr)≥50 ml/min,静脉滴注 TEC 或 AK 为标准药物。排除标准为:在过去 2 周内 TEC 或 AK 用药史,或在 1 个月内有接受可能对 TEC 或 AK 药动学产生干扰的药物。该研究得到了我院医学伦理委员会同意,所有参加研究的患者或家属均签署了知情同意书。该研究是一项对 TEC 和 AK 的前瞻性、开放非随机研究。受试者分成两组:TEC 组(A 组, n=10), AK 组(B 组, n=10)。所有患者均接受了标准烧伤抢救和创面护理。A 组和 B 组在烧伤后 24 h 给予 500 mg TEC 或 400 mg AK 单剂量静脉滴注,静脉滴注时间超过 60 min。在收集药动学分析所用样品之前,分析患者的完整病史并对患者进行体检,同时获取患者的血清化学和血液学实验室数据。在整个研究期间,对所有受试者 TEC 或 AK 的不良反应进行监测。另选取对照组健康志愿受试者 12 例(男性 7 例,女性 5 例),年龄(35.6±3.2)岁,体质量(57.4±6.6)kg,肝、肾功能正常,均签署志愿受试知情同意书。

2.2 标本收集与分析

采用一个用于收集 STF 的装置。在每个患者全层烧伤焦痂皮下埋置两根导管,STF 经灭菌的密闭系统排出到无菌真空管。每隔 24 h,收集(5±10)ml 水肿液,同时更换导管以防止切口感染。在 TEC 或 AK 滴注结束后的 1、2、4、8、24、48、96、144、192、240 h 时分别收集 STF 样品(1 ml)。STF 样品采集后

立即进行离心,收集上清液。健康受试者也在 TEC 或 AK 滴注结束后的相同时间点分别收集上肢静脉血 1 ml 进行离心,收集血清。将样品冷冻在-80 ℃进行保存。用 TDx 免疫分析仪测定 TEC 和 AK 的 STF 和血清浓度。

2.3 数据分析

用 3p97 程序计算 TEC 和 AK 的药动学参数(实用药动学计算程序,由中国药理委员会设计),用 SPSS 16.0 程序进行统计学分析。

3 结果

3.1 患者基本资料

一共有 20 名严重烧伤患者参加了这项研究,患者人口统计学数据见表 1。

表 1 患者基本资料($\bar{x} \pm s, n=20$)

Tab 1 General information of patients($\bar{x} \pm s, n=20$)

项目	数值
男/女,例	14/6
年龄,岁	30.7±8.0
体质量,kg	60.6±8.4
TBSA,%	64.65±13.59
Clcr,ml/min	95.45±3.14
2° 烧伤,%	38.15±10.66
3° 烧伤,%	26.50±10.57
烧伤后时间,h	8.65±4.86

3.2 TEC 和 AK 药动学参数

所有患者完成了整个研究过程,静脉滴注结束后 1 h 在 STF 中即可测定 TEC 和 AK 浓度并且达到了药物峰浓度。TEC 和 AK 的药峰浓度分别为(20.01±3.44)、(30.23±2.75) μg/ml。单剂量静脉滴注结束后 24 h STF 中 TEC 和 AK 的浓度分别为(7.88±0.88)、(14.43±1.49) μg/ml。同时药物在 STF 中的半衰期明显长于血清中,在很长一段时间内维持较高水平。患者 STF 及健康者血清中 TEC 和 AK 的药动学参数见表 2。STF 及血清浓度-时间数据拟合为加权系数 1/C² 的二室模型。单剂量 TEC 和 AK 在 STF 中的药-时曲线见图 1。

表 2 TEC 和 AK 的 STF 和血清药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of amikacin and teicoplanin in STF and serum($\bar{x} \pm s$)

药动学参数	TEC 组 (n=10)	健康受试者 (n=6)	AK 组 (n=10)	健康受试者 (n=6)
α, h ⁻¹	0.267 4±0.144 2	1.74±1.42	0.183 3±0.073 7	1.42±0.89
β, h ⁻¹	0.007 6±0.000 9	0.23±0.66	0.008 8±0.001 1	0.24±0.05
t _{1/2α} , h	3.74±2.64	0.57±0.29	4.35±1.66	0.86±0.38
t _{1/2β} , h	92.18±11.73	2.14±0.81	80.04±9.52	4.32±1.05
K ₂₁ , h ⁻¹	0.124 1±0.060 6	0.79±0.54	0.093 6±0.039 3	0.79±0.54
K ₁₀ , h ⁻¹	0.015 9±0.001 8	0.46±0.11	0.017 3±0.002 4	0.46±0.11
K ₁₂ , h ⁻¹	0.134 7±0.083 3	0.69±0.30	0.081 2±0.036 3	0.69±0.30
V _d , L	25.64±5.68	12.50±2.84	13.17±1.32	16.04±3.65
AUC, μg·h/ml	1.279 4±0.256 1	0.070 7±0.026 5	1.802 5±0.285 7	0.101 8±0.009 7
CL _s , L/h	0.404 8±0.078 8	1.56±0.47	0.227 2±0.038 3	3.13±0.36

4 讨论

烧伤是一种严重的创伤,会导致患者出现免疫抑制,使患者易受外来微生物的感染。皮肤屏障的损失,伤口的坏死组织更为细菌生长和侵袭性感染提供了有利环境。因此在烧伤的治疗中,感染是不可避免的。尽管焦痂早期切除、保护创面可大幅度降低侵袭性感染和败血症的发病率,但感染仍然是严重烧伤患者死亡的主要原因。因此临床上在皮肤屏障恢复

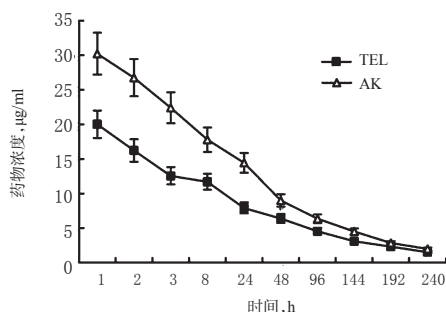


图1 单剂量TEC和AK在STF中的药-时曲线

Fig 1 Drug concentration-time curves of teicoplanin and amikacin in STF after single infusion

原状之前,全身性地应用抗生素防止致病菌由烧伤创面侵入机体是必要的。研究发现,在严重烧伤后痂下组织和深筋膜间有水肿液的形成和积累,会持续1~2周^[3-4],痂下感染是烧伤后感染的一部分,也是全身性感染微生物的重要来源,因此抗生素在烧伤早期阶段使用过程中需要扩散到痂下,才能有效地预防感染。探讨严重烧伤STF中的抗生素药动学特点并评估抗生素是否可以在STF有效地发挥抗菌作用是很重要的。

TEC属多肽类抗菌药物,是目前临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌、肠球菌耐药菌引起的重症感染的首选药^[5]。AK为半合成的氨基糖苷类抗生素,抗菌谱广,对铜绿假单胞菌及若干分枝杆菌均有较强的抗菌活性,对许多肠道革兰阴性菌和铜绿假单胞菌所产生的乙酰化酶、磷酸化酶和核苷化酶等稳定^[6]。这两种药物都是烧伤病房常用的抗生素。因此本研究分析了以TEC和AK为代表的抗生素在20例严重烧伤患者STF中的药动学特点,观察了STF中抗生素的药物浓度变化的特点。结果表明,抗生素渗入STF并在静脉滴注结束后1h可达到药物峰浓度,而且STF中TEC与AK的浓度下降缓慢,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为(92.18 ± 11.73)、(80.04 ± 9.52)h(表2)。TEC静脉滴注时呈二室模型,具有 α 相和 β 相,其中 α 相(分布)约30 min/h, β 相(消除半衰期)约8 h;AK静脉滴注时也呈二室模型, α 相(分布)约24 min/h, β 相约6 h^[7-8],因此两药在STF中分别是正常志愿者血清中的18.75~34.87倍和28.20~44.78倍。另外我们还观察到清除率(CLs)显著降低,而AUC显著增加,可能是由于TEC和AK很难在机体内降解,主要通过肾小管分泌排出,因而在STF中不能被排出。STF中抗生素的蓄积可显著降低药物总清除率并延长消除半衰期。

此外,在烧伤早期时STF中TEC和AK可以持续维持较高的抑菌水平。单剂量静脉滴注结果显示,24 h STF中TEC浓度为(7.88 ± 0.88) µg/ml,高于一般常见致病菌MIC₉₀。同样地,单剂量静脉滴注结束后24 h STF中AK浓度为(14.43 ± 1.49) µg/ml,也显著高于常见致病菌MIC₅₀^[9]。而且单剂量给药后,有效抑菌浓度可维持至少24 h。说明在烧伤早期短时间使用强效抗生素,即可由第三间隙效应在STF中获得有效而

持久的抗菌浓度^[10]。据此我们认为,对于严重烧伤的患者,在治疗过程中,应早期使用抗生素,越早运用,创面渗出液的药物浓度就越高,越有利于在创面基底和创周形成有效的抗生素屏障,维持时间也越长,抗菌、抑菌效果就越好^[11]。此外我们研究中所得出的STF抗生素浓度-时间曲线可以为临床医师在烧伤早期确定抗生素的给药剂量和时间,从而有效预防感染提供理论依据。

参考文献

- [1] Akers KS, Cota JM, Frei CR, *et al.* Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10): 4 639.
- [2] 李志清, 黄跃生, 杨宗城, 等. 核因子- κ B在痂下水肿液诱导单核细胞表达细胞因子过程中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(8): 1 633.
- [3] Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(1): 1.
- [4] Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, *et al.* The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 99.
- [5] Dosler S, Mataraci E. In vitro pharmacokinetics of antimicrobial cationic peptides alone and in combination with antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. *Peptides*, 2013, 49(1): 53.
- [6] Uhart M, Leroy B, Michaud A, *et al.* Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients[J]. *Med Mal Infect*, 2013, 43(7): 295.
- [7] 华荣, 荣新洲, 张涛, 等. 严重烧伤患者早期应用阿米卡星的药代动力学研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2008, 24(1): 33.
- [8] Bracco D, Landry C, Dubois MJ, *et al.* Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients[J]. *Burns*, 2008, 34(6): 791.
- [9] Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, *et al.* Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(6): 1 024.
- [10] Kim JH, Lah HO, Yim DS. Population pharmacokinetics of arbekacin in burn patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(6): 599.
- [11] Strenger V, Hofer N, Rödl S, *et al.* Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(10): 2 318.

(收稿日期:2014-05-05 修回日期:2014-06-06)